

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-116481

(43)Date of publication of application : 27.04.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/435
 A61K 31/435
 A61K 31/435
 A61K 31/435
 A61K 31/435
 A61K 31/435
 // C07D471/04

(21)Application number : 09-290258

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 06.10.1997

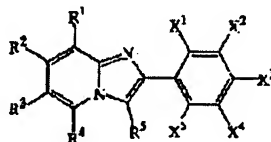
(72)Inventor : INOUE TADAHIRO
 IWAI KIYOTAKA
 MURATA SHINJI
 NISHINAKA SHIGEYUKI
 AOKI MIKIO
 KAWAKAMI HAJIME

(54) STAT6 ACTIVATION INHIBITOR

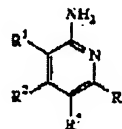
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject inhibitor effective in the therapy or prophylaxis of allergic diseases, parasitic infectious diseases, autoimmune diseases or the like by including a specific imidazo[1,2-a]pyridine derivative as an active ingredient therein.

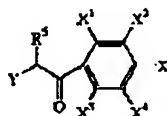
SOLUTION: This inhibitor contains an imidazo[1,2-a]pyridine derivative represented by formula I [X1 to X5 are each H, a (substituted)alkyl, a cycloalkyl(alkyl), a (substituted)aralkyl or the like; R1 to R5 are each H, a (substituted) alkyl, a cycloalkyl(alkyl), a (substituted) aralkyl or the like] or its pharmaceutically acceptable salt, e.g. 2-(2-naphthyl) imidazo[1,2-a]pyridine hydrobromide as an active ingredient. The derivative is preferably obtained by reacting a compound represented by



I



II



III

formula II with a compound represented by formula III (Y is iodine, bromine or the like) in an inert solvent such as tetrahydrofuran at a temperature within the range of about ambient temperature to the boiling point of the solvent.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-116481

(43)公開日 平成11年(1999)4月27日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	FI	
A 6 1 K 31/435	AED	A 6 1 K 31/435	AED
	ABB		ABB
	ABD		ABD
	ABF		ABF
	ADU		ADU
審査請求 未請求 請求項の数 5 FD (全 14 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願平9-290258	(71)出願人	000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
(22)出願日	平成9年(1997)10月6日	(72)発明者	井上 忠弘 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
		(72)発明者	岩井 清高 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
		(72)発明者	村田 良志 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 中村 敏夫
		最終頁に続く	

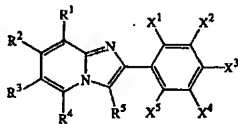
(54)【発明の名称】 スタット6活性化阻害剤

(57)【要約】

【課題】 転写因子スタット6の活性化阻害剤の提供。

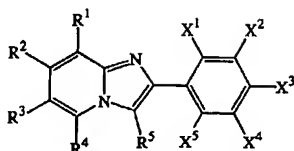
【解決手段】 式1

【化1】



で表されるイミダゾ [1, 2-a] ピリジン誘導体を有
効成分とする転写因子スタット6の活性化阻害剤。

【化1】



【請求項5】即時型または／および遅延型アレルギーを抑制する請求項1または2記載のスタート6活性化阻害

剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は転写因子スタット6 (STAT6) の活性化阻害剤に関する。本発明の転写因子スタット6 (STAT6) の活性化阻害剤は具体的には、例えば、アレルギー性疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいはバクテリア感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft) 病あるいは後天性免疫不全症候群 (AIDS) 等の治療剤または予防剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】免疫応答において中心的役割を担っているヘルパーT細胞 (以下、Thと略す。) と呼ばれるリンパ球が、異なる二つのサブセットに分類されることを初めてMosmannらが提唱した。彼らはマウスのヘルパーT細胞 (Th) を、産生するサイトカインのパターンによりTh1とTh2の2群に分類した (J. Immunol. (1986) 136: 2348-2357)。このTh1とTh2の分類は、単にヘルパーT細胞のサブセットの分類にとどまらず、生体における種々の免疫応答をTh1側の免疫応答あるいはTh2側の免疫応答と分類することを可能とした。さらに細胞性免疫はTh1タイプサイトカインが、液性免疫はTh2タイプサイトカインが関与することが知られるようになった。

【0003】Th2側の免疫応答としては、Th2から産生されるインターロキン4 (IL-4)、インターロキン5 (IL-5)、インターロキン10 (IL-10)、インターロキン13 (IL-13) 等のTh2タイプサイトカインによる、B細胞からの抗体産生 (IgEクラスを含む。) などがある。Th2はアレルギー反応に関与する多くのサイトカインを産生することから、アレルギー反応の制御細胞として近年、重要視されている。インターロキン4はIgE抗体の産生を誘導するとともに肥満細胞の活性化、増殖も誘導する。また、好酸球が血管内皮細胞に接着、組織浸潤する際に機能する重要な分子であるVCAM-1の遺伝子発現も誘導する。さらに、インターロキン4は、ヘルパーT細胞の前駆細胞であるナイーブT細胞に作用し、Th2への機能的分化を誘導し、分化成熟後のT細胞に対しては増殖因子としても働く。またインターロキン13もインターロキン4と同様の作用を示す。

【0004】Th2は、IgE抗体や肥満細胞が関与する即時型アレルギー反応のみならず、好酸球が関与する遅発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞であると言える。また、インターロキン4は、そのTh2の分化増殖因子として大きな役割を担っているとともに、一方ではTh2から産生され、即時型および遅発型の両アレルギー反応に深く関与する重要なサイトカインである。しかし、インターロキン4が生物活性を示すため

には、標的細胞上の特異的レセプターに結合したのち、細胞内に情報が伝達されなくてはならない。近年の分子生物学の発展により、インターロキン4レセプターからの細胞内情報伝達機構が解明され、主要な細胞内分子群が同定されてきた。中でもとりわけ重要な分子としてスタット6が見出された (Science 265:1701-1706(1994))。

【0005】スタット6はインターロキン4の情報を細胞内に伝達するとともに、それ自身が転写因子として機能し、遺伝子発現を誘導するユニークな分子である。しかもスタット6はインターロキン4あるいはインターロキン13の刺激によってのみ活性化して機能する。インターロキン4がインターロキン4レセプターに結合すると、レセプターの細胞内領域のチロシン残基がリン酸化される。するとここに、常時細胞質内に存在するスタット6が特異的に結合できるようになる。レセプターに結合したスタット6は、JAKキナーゼにより、そのチロシン残基がリン酸化される。チロシン残基がリン酸化されたスタット6は、二量体を形成してレセプターから離れ、細胞核の中へ移動し、転写因子として機能する。

【0006】最近では遺伝子工学的手法を用いて、スタット6の欠損マウスが作製され、その生理的役割が調べられている (Nature 380:627-630, 630-633(1996), Immunity 4: 313-319(1996))。これらのマウスでは、インターロキン4の情報が細胞に伝達できず、その結果アレルギー反応は起こらないことが確認されている。例えば、即時型アレルギー反応のみならず、遅発型アレルギー反応をも惹起する中心的な細胞であるTh2の分化が誘導できない。さらにこれらのマウスのT細胞はインターロキン4および5を産生できない。同様にこれらのマウスのB細胞はIgE抗体を産生できない。つまりアレルギー反応の誘導にスタット6が必須であることが直接証明されたのである。さらに重要なのは、感染防御を担うTh1の分化、活性化などは正常であり、また個体の異常は何も観察されていないことである。このことは、スタット6の活性化を阻害することによる副作用の可能性が低いことを示唆するものである。

【0007】このような背景から、アレルギー性疾患の病態に関与するインターロキン4の機能を特異的に抑制するためにスタット6の活性化を阻害する全く新しいタイプの薬剤の開発が期待されている。しかもこのような薬剤は副作用を起こすことなく、アレルギー性疾患における即時型反応ならびに遅発型反応を抑制することが可能となる。

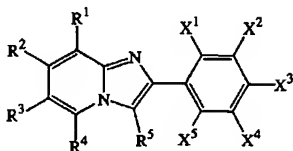
【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、スタット6の活性化阻害剤の提供にある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題

を解決するために鋭意検討を重ねた結果、(a)式1【化2】



(式中、X¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。X²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。X³は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。X⁴は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。X⁵は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。またはX¹、X²、X³、X⁴、およびX⁵において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成してもよい。R¹は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル

基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。R²は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。R³は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。R⁴は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。R⁵は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。R⁶は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基またはアルコキシカルボニル基を表す。)で表されるイミダゾ[1, 2-a]ピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩が転写因子スタット6の活性化を阻害することを見だし本発明を完成させるに至った。更に具体的には、(b) X¹、X²、X³、X⁴、およびX⁵において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成したイミダゾ[1, 2-a]ピリジン誘導体またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする(a)記載のスタット6活性化阻害剤に関する。更に詳しくは、(b)アレルギー性疾患、寄生虫感染症、自己免疫疾患、ウイルスあるいは細菌感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病または後天性免疫不全症候群(AIDS)を治療または予防する(a)または(b)記載のスタット6活性化阻害剤に関する。(c)インターロイキン4を拮抗する(a)または(b)記載のスタット6活性化阻害剤に関する。更に詳しくは、(d)即時型または/および遅延型アレルギーを抑制する(a)または(b)記載のスタット6活性化

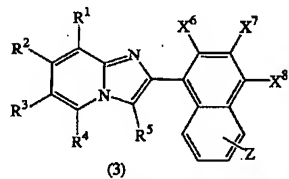
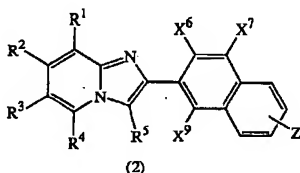
阻害剤に関する。

【0010】

【発明の実施形態】式1で表される化合物で、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、および X^5 において、2つの隣接する任意の基が結合してフェニル環、または置換フェニル環を形成する場合の具体例としては、下記のような式(2)、式(3)等で表される化合物が挙げられる。

【0011】

【化3】



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味を表す。 X^6 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^7 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^8 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X^9 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロア

ルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 Z は水素原子または置換基を表す。 Z における置換基としては、例えばアルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルフォニル基、アルカノイル基、アルキルアミド基等が挙げられる。置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよい。

【0012】本発明における X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び Z における基および置換基について具体的に説明する。アルキル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、3-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0013】置換アルキル基の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシ基等が挙げられる。

【0014】ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

【0015】アルコキシ基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルコキシ基が挙げられ、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。

【0016】アルカノイル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数1～6個の低級アルカノイル基が挙げられ、具体的には、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル等が挙げられる。

【0017】アルコキシカルボニル基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0018】アルキルアミド基としては、例えば、直鎖または分枝した炭素数2～6個の低級アルキルアミド基が挙げられ、具体的には、例えば、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミド、2-ブチルアミド等が挙

げられる。

【0019】シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3～7個の低級シクロアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

【0020】シクロアルキルアルキル基としては、例えば、炭素数4～13個の低級シクロアルキルアルキル基が挙げられ、具体的には、例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

【0021】アラルキル基としては、例えば、炭素数7～15個の基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル、ナフチルプロピル等が挙げられる。

【0022】アロイル基としては、例えば、炭素数7～11個の基が挙げられ、具体的には、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等が挙げられる。

【0023】アリール基としては、例えば、炭素数6～10個の基が挙げられ、具体的には、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられる。

【0024】アラルキル基、フェノキシ基、アロイル基、アリール基およびフェニル環の置換基としては、例えば、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルフォニル基、アルカノイル基、アルキルアミド基等が挙げられる。置換基は一個または同一もしくは異なつて複数個あつてもよい。

【0025】アルキルアミノ基としては、例えば、炭素

数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基等が挙げられる。

【0026】ジアルキルアミノ基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

【0027】アルキルアミノカルボニル基としては、例えば、炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

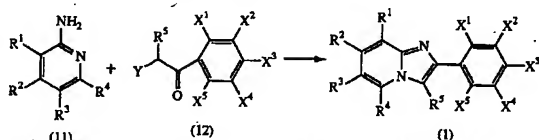
【0028】ジアルキルアミノカルボニル基としては、例えば、同一または異なる炭素数1～6個の低級アルキル基で置換されたアミノカルボニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基等が挙げられる。

【0029】アルキルスルフォニル基としては、例えば、炭素数6個以下の低級アルキル基で置換されたスルフォニル基等が挙げられ、具体的には、例えば、メチルスルフォニル基、エチルスルフォニル基等が挙げられる。

【0030】本発明化合物は酸と塩を形成することができる。塩を形成する酸としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、しゅう酸、くえん酸、りんご酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸等の有機酸等が挙げられる。また、本発明の有効成分は式(1)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩の水和物等の溶媒和物も含む。

【0031】本発明の化合物は以下の方法で合成することができる。

【化4】

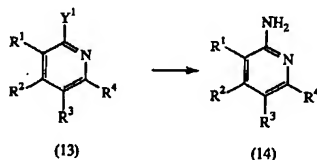


式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同じ意味を表す。Y はヨウ素原子、臭素原子または塩素原子等の脱離基を表す。化合物(11)と化合物(12)を不活性溶媒中、反応させ、化合物(1)を得る。不活性溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン(以下、THFと略す。)、1,4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒、ジメチルフォルムアミド(以下、DMFと略す。)、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、2-プロパノール、t-ブチルアルコール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン

等のケトン系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。化合物(12)の量としては化合物(11)に対し、約等倍モルが好ましい。

【0032】

【化5】



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同じ意味を表す。 Y^1 は臭素原子等の脱離基を表す。化合物(14)は、化合物(13)を、 $NaNH_2$ の存在下、ベンゼン等の不活性溶媒中、約室温から溶媒の沸点の範囲で反応させることにより得られる。不活性溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン等のアニリン系溶媒等が挙げられる。反応温度としては約室温から溶媒の沸点の範囲から選択され、約100℃から約150℃の範囲が好ましい。 $NaNH_2$ の量は化合物(13)に対して、約1.0倍モルから約2.5倍モルの範囲から選択される。 $NaNH_2$ の量は化合物(13)に対して、アニリン系溶媒では約1.25倍モルの付近が、芳香族炭化水素系溶媒では約2倍モル付近の範囲が好ましい。

【0033】化合物(14)は、公知の方法を用いて製造することもできる。例えば下記式のような方法で製造することもできる。

【化6】



(15)

(16)



(17)

(12)

式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 R^2 および Y は前記と同じ意味を表す。化合物(12)は化合物(17)と Cl_2 、 Br_2 、 I_2 等のハロゲン化試剤を、水等の溶媒中、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属等の塩基存在下、反応させ得ることができる。ハロゲン化試剤の量としては化合物(17)に対し約2倍モル〜約4倍モルの範囲から選択される。塩基の量としては化合物(17)に対し約5倍モル〜約10倍モルの範囲から選択される。反応温度としては約室温が好ましい。

【0035】化合物(12)は化合物(17)と Cl_2 、 Br_2 、 I_2 等のハロゲン化試剤を、酢酸、二硫化炭素、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、メタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、酢酸ナトリウム等のアルカリ金属の酢酸塩等と微量の臭化水素等の触媒の存在下、反応させ得ることもできる。ハロゲン化試剤の量としては化合物(17)に対し

式中、 R^0 は1または同一もしくは異なる複数個の水素原子、アルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換アラルキル基、アリール基、置換アリール基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アルコキシ基、フェノキシ基、置換フェノキシ基、アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基またはアルキルアミド基を表す。 X はハロゲン原子を表す。化合物(16)は Cl_2 、 Br_2 、 I_2 等のハロゲン化試剤と酸性溶媒中、反応させ得ることができる。酸性溶媒としては例えば、75%硫酸水溶液、硝酸水溶液、酢酸等の酸性溶媒が挙げられる。反応温度としては約-50℃から約50℃の範囲から選択され、約25℃付近の範囲が好ましい。

【0034】

【化7】

約等倍モル〜約1.5倍モルの範囲が好ましい。反応温度としては約0℃〜約室温の範囲が好ましい。

【0036】化合物(1)またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0037】また上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1990)に詳しく記されている。

【0038】化合物(1)において不斉炭素を有する置換基を持つ場合、光学異性体が存在し、これら光学異性体の混合物や単離されたものは化合物(1)に含まれる。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば、光学分割が挙げられる。

【0039】光学分割法としては例えば化合物(1)を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、α-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類)または、光学活性なアミン(例えばα-フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させ、分割することができる。

【0040】塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまでに必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

【0041】本発明のSTAT6活性化阻害剤は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。非経口的に投与する場合は例えば、溶液、乳剤、懸濁液等の液剤を注射剤として投与すること、坐剤の型で直腸投与すること等ができる。このような投与剤型は通常の方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数

は対象とする疾患、患者の症状、年齢、体重等、及び投与形態等によって異なるが、経口投与する場合、有効成分は通常は成人に対し1日あたり約1～約1000mgの範囲、好ましくは約10～約500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合、有効成分は約0.1～約500mgの範囲、好ましくは約3～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

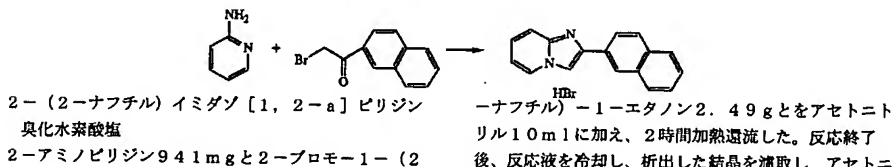
【0042】また本発明のSTAT6活性化阻害剤は具体的に、STAT6の活性化が原因で生じる、例えば、アレルギー性疾患、寄生虫感染症、全身性エリテマトデス等の自己免疫疾患、ウイルスあるいはバクテリア感染症、悪性腫瘍、HVG(Host-versus-Graft)病あるいは後天性免疫不全症候群(AIDS)等の治療剤または予防剤として用いることができる。本発明のSTAT6活性化阻害剤は1L-4拮抗剤としても用いることができる。更に詳しくは、本発明のSTAT6活性化阻害剤は、STAT6の活性化が原因の即時型または/および遅延型アレルギー抑制剤または予防剤としても用いることができる。上記の場合の投与方法としては経口的または非経口的に投与法が挙げられる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。非経口的に投与する場合は例えば、溶液、乳剤、懸濁液等の液剤を注射剤として投与すること、坐剤の型で直腸投与すること等ができる。このような投与剤型は通常の方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は対象とする疾患、患者の症状、年齢、体重等、及び投与形態等によって異なるが、経口投与する場合、有効成分は通常は成人に対し1日あたり約1～約1000mgの範囲、好ましくは約10～約500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合、有効成分は約0.1～約500mgの範囲、好ましくは約3～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

【0043】

【実施例】

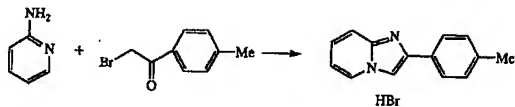
実施例1

【化8】



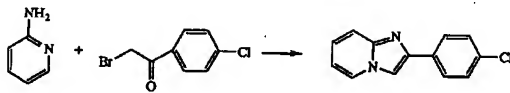
トリルで洗浄し、乾燥して、標題の 2-(2-ナフチル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン 臭化水素酸塩 2.10gを得た。(収率61%)

融点: 232~233℃
【0044】実施例2
【化9】



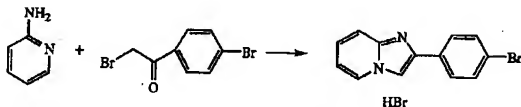
2-(4-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン 臭化水素酸塩
実施例1の方法に従い、標題の化合物を153mg (50%)得た。

融点: 207~208℃
【0045】実施例3
【化10】



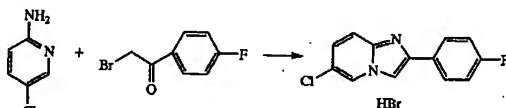
2-(4-クロロフェニル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン 臭化水素酸塩
実施例1の方法に従い、標題の化合物を212mg (65%)得た。

融点: 204~205℃
【0046】実施例4
【化11】



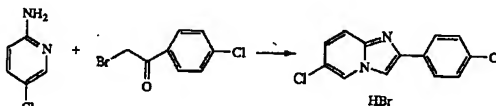
2-(4-ブロモフェニル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン 臭化水素酸塩
実施例1の方法に従い、標題の化合物を288mg (77%)得た。

融点: 234~236℃
【0047】実施例5
【化12】



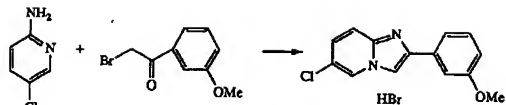
2-(4-フルオロフェニル)-6-クロロイミダゾ [1, 2-a]ピリジン臭化水素酸塩
実施例1の方法に従い、標題の化合物を176mg (51%)得た。

融点: 231~232℃
【0048】実施例6
【化13】



2-(4-クロロフェニル)-6-クロロイミダゾ [1, 2-a]ピリジン臭化水素酸塩
実施例1の方法に従い、標題の化合物を218mg (60%)得た。

融点: 275~276℃
【0049】実施例7
【化14】



2-(3-メトキシフェニル)-6-クロロイミダゾ

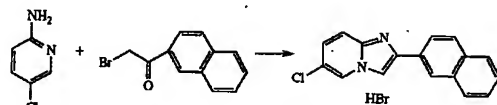
融点: 231~232℃

[1, 2-a] ピリジン臭化水素酸塩

【0050】実施例8

実施例1の方法に従い、標題の化合物を205mg (57%) 得た。

【化15】



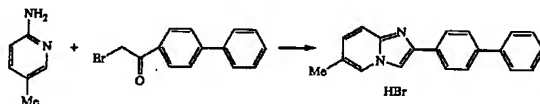
2-(2-ナフチル)-6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン 臭化水素酸塩

融点: >295℃

実施例1の方法に従い、標題の化合物を254mg (67%) 得た。

【0051】実施例9

【化16】



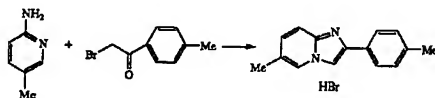
2-(4-フェニルフェニル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン臭化水素酸塩

融点: 283~284℃

実施例1の方法に従い、標題の化合物を259mg (68%) 得た。

【0052】実施例10

【化17】



2-(4-メチルフェニル)-6-メチルイミダゾ

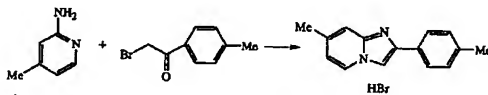
融点: 238~239℃

[1, 2-a] ピリジン臭化水素酸塩

【0053】実施例11

実施例1の方法に従い、標題の化合物を174mg (54%) 得た。

【化18】



2-(4-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ

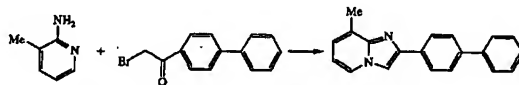
融点: 239~240℃

[1, 2-a] ピリジン臭化水素酸塩

【0054】実施例12

実施例1の方法に従い、標題の化合物を168mg (52%) 得た。

【化19】



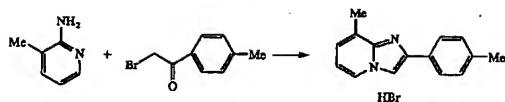
2-(4-フェニルフェニル)-8-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン臭化水素酸塩

実施例1の方法に従い、標題の化合物を187mg (49%) 得た。

融点：147～148℃

【化20】

【0055】実施例13



2-(4-メチルフェニル)-8-メチルイミダゾ

融点：269～270℃

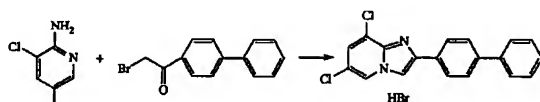
[1, 2-a]ピリジン臭化水素酸塩

【0056】実施例14

実施例1の方法に従い、標題の化合物を249mg (7

【化21】

8%) 得た。



2-(4-フェニルフェニル)-6, 8-ジクロロイミ

融点：229～230℃

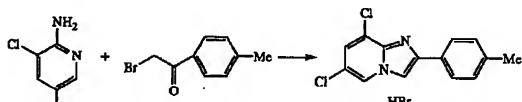
ダゾ [1, 2-a]ピリジン 臭化水素酸塩

【0057】実施例15

実施例1の方法に従い、標題の化合物を92mg (21

【化22】

%) 得た。



2-(4-メチルフェニル)-6, 8-ジクロロイミダ

融点：263～264℃

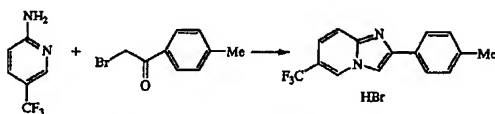
ゾ [1, 2-a]ピリジン 臭化水素酸塩

【0058】実施例16

実施例1の方法に従い、標題の化合物を98mg (26

【化23】

%) 得た。



2-(4-メチルフェニル)-6-(トリフルオロメチ

融点：>280℃

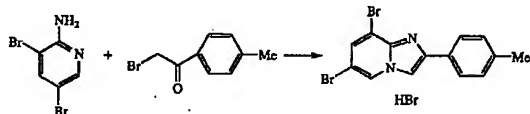
ル)イミダゾ [1, 2-a]ピリジン 臭化水素酸塩

【0059】実施例17

実施例1の方法に従い、標題の化合物を90mg (24

【化24】

%) 得た。



2-(4-メチルフェニル)-6, 8-ジブロモイミダ

融点：>275℃ (分解)

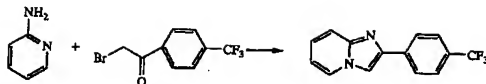
ゾ [1, 2-a]ピリジン 臭化水素酸塩

【0060】実施例18

実施例1の方法に従い、標題の化合物を92mg (20

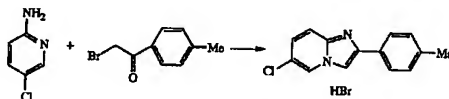
【化25】

%) 得た。



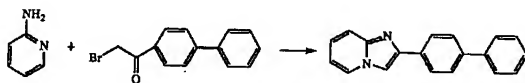
2-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕イミダゾ
〔1, 2-a〕ピリジン 臭化水素酸塩
実施例1の方法に従い、標題の化合物を223mg (6
2%) 得た。

融点: 194~195℃
【0061】実施例19
【化26】



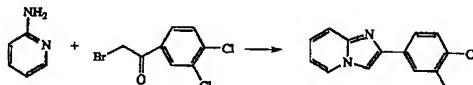
2-(4-メチルフェニル)-6-クロロイミダゾ
〔1, 2-a〕ピリジン臭化水素酸塩
実施例1の方法に従い、標題の化合物を260mg (7
6%) 得た。

融点: 244~245℃
【0062】実施例20
【化27】



2-(4-フェニルフェニル)イミダゾ〔1, 2-a〕
ピリジン 臭化水素酸塩
実施例1の方法に従い、標題の化合物を351mg (5
0%) 得た。

融点: 228~229℃
【0063】実施例21
【化28】



2-(3, 4-ジクロロフェニル)イミダゾ〔1, 2-
a〕ピリジン
実施例1の方法に従い、標題の化合物の臭化水素酸塩を
得、フリー化し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキ
サン: 酢酸エチル=2:1)にて精製し、表題化合物を
1.13g (21%) 得た。

融点: 161~162℃

【0064】実施例38 (スタット6活性化の阻害作
用)

1) 細胞

マウス線維芽細胞 L929 は、大日本製薬(大阪)より
入手したものを使用した。

2) 培地

RPMI 1640培地「ダイゴ」(日本製薬(東京) Code N
o. 394-00735)に56度、30分にて非働化した牛胎児
血清(Fetal Bovine Serum, Defined, Code No. A-1111
-L, HyClone Lab., Logan, Utah)を10%、2-メル
カプトエタノール(Sigma, St Louis, MO, Code No. M-6
250)を50μMとなるように添加して使用した。

3) 薬剤

被検薬剤はジメチルスルホキシド(ナカライテスク(京

都) Code No. 134-45)にて8mg/mlとなるように
溶解し、培地で希釈して最終濃度10μg/mlとし
た。

【0065】4) STAT6レポーター遺伝子の構築
マウス免疫グロブリンgermline ε 遺伝子プロモーター上
のIL-4応答領域(STAT6結合領域を含む)を3
個つないだ配列番号1のオリゴヌクレオチドおよびその
相補鎖を日本バイオサービス(埼玉)より購入した。配
列番号1のオリゴヌクレオチドおよびその相補鎖を混合
し、熱変性、アニール後、5および3'端を制限酵素Sac I
(宝酒造(大津) Code No. 1078A)およびBglII(宝酒
造(大津) Code No. 1021A)でそれぞれ切断し、pGL3
Promoter Vector (Promega Corporation, Madison, W
I, Code No. El761)のSac I/BglII部位にクローニン
グした。

5) 遺伝子導入および安定発現細胞株の作製

L929細胞 5×10⁶個をFalcon組織培養用6ウェル
プレート(Becton Dickinson Labware, Bedford, MA,
Code No. 3046)にまいて付着させた後、牛胎児血清を
含まない培地で細胞を洗浄した。作製したSTAT6レ
ポーター遺伝子4μg、薬剤耐性遺伝子pSV2neo (GIBCOB

RL, Gaithersburg, MD) 0.5 µg とリポフェクトアミン (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, Code No. 1832 4-012) 20 µl を牛胎児血清を含まない培地 0.4 ml 中で混合し、室温で 30 分静置した。その後、牛胎児血清を含まない培地 1.6 ml をさらに加えて、洗浄後の細胞に添加し、5 時間培養した。牛胎児血清を含む培地 2 ml を添加して、さらに 19 時間培養した。培地交換して 24 時間さらに培養後、G 418 (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, Code No. 10131-019) を 0.2 mg/ml となるように添加して培養を継続、薬剤耐性細胞を選別した。得られた薬剤耐性細胞を G 418 を含む培地に浮遊させ、0.2 個/ウェルとなるように Falcon マイクロプレート (Becton Dickinson Labware, Bedford, MA, Code No. 3072) にまいてクローニングを行ない、IL-4 に応答してルシフェラーゼを発現するクローンを取得した。

【0066】6) STAT6 活性化阻害試験
遺伝子導入した L 929 細胞を 1×10^4 個/0.1 ml/ウェルとなるように、マイクログレート (costar 3610, Corning Costar Corporation, Cambridge, MA) にまき、一晚培養した。翌日、被検薬剤および IL-4 10 U/ml (PharMingen, San Diego, CA, Code No. PM-19231V) を添加して 0.2 ml/ウェルと

し、6 時間培養した。培養後、上清を吸引除去し、付着細胞に可溶化剤 0.025 ml/ウェルを加えて溶解した。各ウェルにルシフェラーゼ基質溶液を 0.1 ml ずつ添加し、ルシフェラーゼ活性をルミノメーター (MicroLumat LB96P, EG&G BERTHOLD, Bad Wildbad, Germany) で測定した。実験は、triplicate で行い、平均値を求めた。可溶化剤および基質溶液は市販の Luciferase Assay System (Promega Corporation, Madison, WI, Code No. E1500) を用いた。被検化合物の STAT6 活性化阻害作用は、IL-4 刺激で誘導されるルシフェラーゼ活性に対する阻害率 (%) で表示した。阻害率 (%) は、下記の式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - (E - B) / (C - B) \times 100$$

Experimental Activity (E) : 被検化合物の存在下に IL-4 刺激で誘導されるルシフェラーゼ活性

Control Activity (C) : 被検化合物の非存在下に IL-4 刺激で誘導されるルシフェラーゼ活性

Background Activity (B) : 被検化合物の非存在下、無刺激時に誘導されるルシフェラーゼ活性

結果は表 1 に示す。

【表 1】

表 1

表 1 実施例 番号	阻害率	実施例	阻害率
1	100	2	64
3	82	4	91
5	89	6	85
7	79	8	88
9	44	10	100
11	100	12	54
13	52	14	58
15	52	16	100
17	100	18	57
19	100	20	100
21	100		

表中、阻害率は、% を表す。

【配列表】

【0067】配列番号：1

配列の長さ：97

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖

配列の種類：合成 DNA

CGGAGCTCTG CCTTAGTCAA CTTCOAAGA ACAGATGCTT TAGTCAACTT CCCAAGAACA
GATGCCTTAG TCAACTTCCC AAGAACAGAA GATCTCG

60

97

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶
A 6 1 K 31/435
// C 0 7 D 471/04

識別記号
ADY
1 0 8

(72) 発明者 西中 重行
兵庫県宝塚市高司 4-2-1 住友製薬株
式会社内

F I
A 6 1 K 31/435
C 0 7 D 471/04

ADY
1 0 8 A

(72) 発明者 青木 幹雄
兵庫県宝塚市高司 4-2-1 住友製薬株
式会社内
(72) 発明者 川上 肇
大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住
友製薬株式会社内